

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO- ARTIGO ORIGINAL DE INVESTIGAÇÃO

Cápsula endoscópica na hemorragia digestiva obscura aberta: análise dos últimos 10 anos num centro terciário

Ricardo Bruno Santos Silva

M

Porto, 2018



Cápsula endoscópica na hemorragia digestiva obscura aberta: análise dos últimos 10 anos num centro terciário

Artigo Original de Investigação Médica



Maio de 2018

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

Artigo clínico original

Ano letivo 2017/2018

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Autor:

Ricardo Bruno Santos Silva

Nº 201206558

Aluno do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar da Universidade do Porto

Endereço eletrónico: mim12124@icbas.up.pt

Orientador:

Drª Marta Salgado Rodrigues

Assistente Hospitalar Graduada de Gastrenterologia no Centro Hospitalar do Porto
Professora auxiliar convidada da Unidade Curricular de Medicina I do Mestrado Integrado
em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Salazar, Universidade do Porto

28 de maio de 2018

Autor: Bruno Silva
(Ricardo Bruno Santos Silva)

Orientadora: Marta Salgado Rodrigues
(Doutora Marta Salgado Rodrigues)

Agradecimentos

Gostaria de agradecer primeiramente à Doutora Marta Salgado por me ter orientado e apoiado sempre que necessário, na revisão bibliográfica, na análise de dados, na consulta de processos clínicos e na revisão do manuscrito.

Por fim, gostaria de agradecer à Doutora Carolina Lemos pela inestimável ajuda no tratamento estatístico dos dados e pela disponibilidade em reunir e rever a validade estatística do trabalho sempre que necessário.

Resumo

Objetivos: Com este estudo, pretende-se caracterizar demograficamente, clinicamente e analiticamente a população de um hospital central (o Centro Hospitalar do Porto) que, entre 2007 e 2016, tenha apresentado hemorragia digestiva obscura aberta e realizado videocápsula endoscópica para diagnóstico etiológico. Irá ser avaliada a eficácia do exame e o *timing* no qual este é realizado, as possíveis alternativas de tratamento, as alterações à medicação prévia dos doentes, bem como avaliação dos *outcomes* e seguimento dos indivíduos.

Métodos: Foi feito um estudo retrospectivo, com análise de 145 doentes com hemorragia digestiva obscura aberta. A recolha destes dados foi realizada utilizando o sistema informático (SCLínico) ou o formato em papel. Excluíram-se, nos casos estudados, doentes que tenham sido referenciados externamente. Optou-se por não se incluir doentes com hemorragias digestivas obscuras ocultas para evitar fatores confundidores, como a possibilidade de uma origem não intestinal, o que afetaria negativamente a taxa de eficácia do exame. Foram estudadas associações entre as características biológicas dos doentes e as variáveis da realização da VCE, bem como a influência destas variáveis no *outcome* dos doentes.

Resultados: A videocápsula endoscópica foi positiva em 64.1% (93) dos doentes; não se verificou nenhuma relação entre a acuidade diagnóstica e o *timing* de realização do exame às 72 horas ou 14 dias. A idade acima de 60 anos, a presença de arritmia, cardiopatia valvular, insuficiência cardíaca congestiva, consumo de antiagregantes e consumo de hipocoagulantes apresentaram relação estatisticamente significativa com maior acuidade diagnóstica. O principal achado foram as angiodisplasias (54.84%). Houve recidiva hemorrágica em 30.3% dos doentes, não estando a recidiva associada à eficácia diagnóstica da videocápsula ou à presença de comorbilidades. Foi realizada terapêutica específica em 55.2% dos doentes, sendo que estas medidas se associaram a uma diminuição da taxa de recidiva ($p = 0.038$).

Conclusão: A idade acima de 60 anos, a presença de patologia cardíaca e a farmacoterapia influenciadora da hemóstase são fatores importantes associados a uma maior acuidade diagnóstica. O *timing* ideal para realização da videocápsula endoscópica permanece controverso, mas no caso da hemorragia digestiva obscura aberta a acuidade diagnóstica é consistentemente elevada (64.1%). Não se encontrou relação entre a acuidade diagnóstica do exame e as taxas de recidiva hemorrágica.

Palavras-chave: *Overt obscure gastrointestinal bleeding; Small bowel; Capsule endoscopy; Retrospective study; Outcome assessment; Diagnostic yield;*

Abstract

Objectives: This study intends to demographically, clinically and analitically characterize the patitents from a central hospital (Centro Hospitalar do Porto) who, between 2007 and 2016, presented with overt obscure gastrointestinal bleeding and, as a consequence, underwent videocapsule endoscopy to obtain an etiological diagnosis. The scope of this study includes the overall diagnostic yield of the videocapsule, the timing at which it is performed, possible management alternatives, the changes on the patients' previous medication and evaluation of the patient outcomes and follow-up.

Methods: A retrospective study was performed, including 145 patients with overt obscure gastrointestinal bleeding. The data was obtained by consulting the hospital's digital records (SClínico) and the stored personnal paper files. Patients who were referred from outsider the hospital were excluded. The option was made not to include patients with occult obscure gastrointestinal bleeding as to avoid confounding, such as the possibility of an extraintestinal source of anemia, which would affect negatively the videocapsule's diagnostic yield. Associations between the patient's biological characteristics and the variables related to the exam, as well as the influence of such variables on the patients' outcome.

Results: Videocapsule endoscopy had a diagnostic yield of 64.1% (93 patients); there was no relation between the exam's diagnostic yield or its performance at the 72-hour mark or at the 14-day mark. Age > 60 years, the presence of arrhythmia, valvular cardiopathy, congestive heart failure, use of antiplatelet agents and use of anticoagulant agents were all associated with a higher diagnostic yield. The most common finding were angiodysplasias (54.84%). The rebleeding rate was 30.3% and was not associated with the exam's diagnostic yield or the presence of comorbidities. Specific treatments were performed in 55.2% of patients, and such management was significantly associated with a lower rebleeding rate ($p = 0.038$).

Conclusion: Age above 60, the presence of arrhythmia, valvular cardiopathy, congestive heart failure, use of antiplatelet agents and use of anticoagulant agents are factos associated with a higher diagnostic yield. The ideal timing to undergo VCE examination still remains nuclear; however, the diagnostic yield for overt obscure gastrointestinal bleeding remains consistently high, regardless of the timing of execution. No relation was found between the videocapsule's diagnostic yield and rebleeding rates.

Keywords: Overt obscure gastrointestinal bleeding; Small bowel; Capsule endoscopy; Retrospective study; Outcome assessment; Diagnostic yield

Índice de Abreviaturas

ACG – *American College of Gastroenterology*

AINE's – Anti-inflamatórios não-esteróides

CHP – Centro Hospitalar do Porto

DP – Desvio-padrão

ECD's – Exames complementares de diagnóstico

ESGE – *European Society of Gastroenterology*

GI – Gastrointestinal

GR – Glóbulos rubros

HDO – Hemorragia digestiva obscura

HDOA – Hemorragia digestiva obscura aberta

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

TC – Tomografia computadorizada

VCE – Videocápsula endoscópica

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
<i>Abstract</i>	iii
Índice de Abreviaturas.....	iv
Lista de Tabelas.....	vi
Introdução.....	1
Metodologia.....	3
Análise Estatística.....	5
Resultados.....	6
Discussão.....	9
Conclusão.....	15
Bibliografia.....	16
Tabelas.....	18

Lista de Tabelas

Tabela I: Informação clínica e biológica sumária dos doentes – Página 14

Tabela II: Exames complementares de diagnóstico adicionais – Página 15

Tabela III: Taxa de eficácia diagnóstica da videocápsula endoscópica e *timing* de realização – Página 16

Tabela IV: Achados da videocápsula endoscópica – Página 17

Introdução

A hemorragia digestiva obscura (HDO) corresponde à hemorragia com origem no trato gastrointestinal (GI) que persiste ou recorre após a realização de endoscopia digestiva alta e colonoscopia, mantendo-se a sua localização e etiologia desconhecidas ¹; a limitação destes exames prende-se com o campo visualizado, que exclui a porção do trato GI entre a âmpola de *Vater* e a válvula ileocecal. O *American College of Gastroenterology* (ACG) propôs a adoção de uma nova terminologia, passando a designar-se estes quadros como hemorragia potencial do delgado ("*small bowel bleeding*"), refletindo de forma mais imediata a sua localização provável ²; apesar da crescente aceitação, este termo é ainda recente, sendo utilizado em poucos trabalhos. Este conjunto de hemorragias representa cerca de 5% do total de hemorragias digestivas ². A HDO pode ser dividida em 2 categorias: oculta, caso se manifeste por aparecimento de anemia acompanhada ou não de uma pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva; e aberta, se se verificar a presença de sangue nas fezes, sob a forma de melenas e/ou hematoquézias ¹. Atualmente desconhece-se a prevalência de cada uma destas categorias.

A causa mais comum corresponde a angiectasias do intestino delgado, responsáveis por 30 - 54.24% das hemorragias digestivas obscuras, sendo a causa mais comum em doentes idosos na Europa^{3,4}(Katsinelos et al., 2016; Lecleire et al., 2012); a segunda causa mais comum são as enteropatias ulcerativas, associadas maioritariamente ao consumo de anti-inflamatórios não-esteróides (AINE's) e a doenças inflamatórias intestinais ^{3,4}. Outras etiologias incluem neoplasias (nomeadamente tumores carcinoides, neoplasias do estroma GI, linfomas e adenocarcinomas), divertículos de *Meckel* ulcerados e enterite rádica, entre outros ⁵. Por outro lado, nos países asiáticos, as etiologias são ligeiramente diferentes, com um predomínio das úlceras e neoplasias como lesões etiológicas do quadro hemorrágico ^{2,6,7}. É necessário ter em conta as características do doente, tais como a idade e o sexo; devemos também considerar a toma de medicação anticoagulante ou antiagregante por parte do doente ⁸⁻¹⁰, bem como comorbilidades que predisponham à presença de hemorragias, como alguns distúrbios hematológicos, insuficiência renal crónica, valvulopatias ou cirrose hepática ^{2,8,9,11}.

A introdução na prática clínica da videocápsula endoscópica (VCE) em 2001 permitiu a visualização mais detalhada do jejuno e íleo, aumentando a eficácia diagnóstica para hemorragias com origem nesta porção do trato GI; outros métodos de diagnóstico incluem a tomografia computadorizada, angiografia, pesquisa de glóbulos rubros com Tc-99, pesquisa de divertículo de *Meckel*, enteroscopia por balão, enteroscopia por impulsão (*push-enteroscopia*) e enteroscopia per-operatória ¹¹. Contudo, a VCE apresenta uma série de vantagens sobre estas técnicas,

nomeadamente o facto de ser um exame não-invasivo, a sua maior taxa de eficácia diagnóstica e a sua elevada tolerabilidade por parte do doente; não exige qualquer tipo de anestesia ou tempo de recobro e tem uma interferência mínima com a atividade diária do doente ¹¹. Contudo, deve-se realçar as limitações e riscos deste exame, como a impossibilidade de realização de biópsias (ao contrário da endoscopia alta, colonoscopia, enteroscopia por balão, enteroscopia per-operatória e enteroscopia de impulsão) ou técnicas terapêuticas; a possibilidade de retenção da cápsula, que não só impede uma visualização correta do trato GI, como pode exigir a remoção cirúrgica da cápsula; a visualização incorreta de algumas áreas importantes, devido à presença de conteúdo entérico ou de sangue no lúmen; a aspiração da cápsula para a árvore traqueobrônquica em doentes com dificuldade na deglutição constitui uma complicação mais rara ^{9,12}.

Neste estudo, apresenta-se uma compilação de 145 casos estudados num centro terciário. O objetivo foi realizar uma revisão dos exames de VCE realizados entre 2007 e 2016 por HDOA, caracterizando demograficamente, clinicamente e analiticamente os doentes submetidos ao exame. Foi analisada também a eficácia da VCE e a influência desta na gestão do doente, incluindo decisões terapêuticas, verificando também o *follow-up* dos doentes, para avaliar a possibilidade de recidiva. Pretende-se também realizar uma comparação dos dados obtidos com os verificados em artigos publicados, bem como diretrizes internacionais.

Foram incluídos apenas os exames de VCE realizados em situações de hemorragia digestiva obscura aberta (HDOA), excluindo as ocultas; esta decisão foi tomada devido à possibilidade de fatores extraintestinais poderem interferir com os valores de hemoglobina do doente, induzindo uma anemia de causa não-intestinal, salientando-se as origens ginecológicas, hematológicas, nutricionais e anemias devido a doença crónica; a presença de sangue nas fezes permite afirmar com certeza que a origem da hemorragia é o tubo digestivo, permitindo aferir com mais certeza a eficácia diagnóstica da VCE.

Metodologia

Este estudo tem um formato retrospectivo, com análise de uma série de casos clínicos. Foram incluídos os doentes que realizaram VCE no Centro Hospitalar do Porto (CHP) entre 2007 e 2016 tendo como motivo de realização de exame o aparecimento de hemorragia digestiva obscura.

As VCEs endoscópicas usadas neste estudo consistem em dois modelos distintos: *PillCam™ SB 2 e 3* e *Olympus™ America*.

A seleção primária dos doentes realizou-se através da consulta dos arquivos dos relatórios de VCE presentes no Centro de Endoscopia do Serviço de Gastrenterologia do CHP. Os termos valorizados como motivo de exame foram “melenas”, “hematoquézias”, “hemorragia digestiva aberta” e “hemorragia digestiva obscura aberta”. A recolha dos dados foi realizada através da consulta do processo clínico dos doentes através de suporte informático (S-Clínico) ou utilizando o suporte em papel, para completar informação em falta. Deste grupo, foram excluídos os doentes que tivessem sido referenciados por outros hospitais ou por Unidades de Saúde Familiares e que, por isso, não fossem seguidos em consulta no CHP, o que causaria um viés na avaliação do follow-up e das taxas de recidiva, bem como preenchimento de grande parte dos dados.

Foram consultados processos clínicos de 153 doentes que constavam dos arquivos das cápsulas endoscópicas, com os termos pretendidos na sua informação clínica; destes, oito foram excluídos: três por terem sido referenciados por outros hospitais e continuado o estudo fora do CHP; um por incapacidade de completar adequadamente os seus dados mesmo após consulta do processo clínico físico; e quatro após incapacidade em localizar o seu processo clínico físico, sendo o processo clínico informático insatisfatório para o preenchimento dos dados necessários. Os dados recolhidos para cada doente incluem comorbilidades (cardiopatia isquémica, cardiopatia valvular, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crónica, cirrose hepática e distúrbios hematológicos), medicação habitual (anticoagulantes clássicos, novos anticoagulantes orais, antiagregantes, AINE's), necessidade transfusional, hemoglobina mínima, necessidade de internamento, *timing* de realização da cápsula, análise dos relatórios das VCE, realização de exames complementares de diagnóstico (ECD's) adicionais, necessidade de repetição da VCE, terapêutica específica realizada, alterações à medicação habitual do doente, follow-up e recidiva.

Os achados da VCE presentes no relatório que foram considerados como significativos e potencialmente causadores de hemorragia foram angiectasias, úlceras, tumores, pólipos, divertículos e lesões de enterite rádica. Como forma de escalar a gravidade destes achados, foi

utilizada a classificação de *Saurin*, classificando-se as lesões encontradas como sem risco hemorrágico (P0), com potencial hemorrágico incerto (P1, incluindo erosões dispersas ou eritemas da mucosa) ou elevado potencial hemorrágico (P2, incluindo angiectasias, úlceras, tumores e varizes) ¹³.

Quanto à terapêutica realizada, considerou-se como terapêutica específica a realização de procedimentos dirigidos à causa da hemorragia, incluindo árgon-plasma, octreótido, tratamento cirúrgico, tratamento hormonal e suspensão de medicação ¹⁴. A terapêutica não específica refere-se ao conjunto de medidas independentes da localização da lesão, como a administração de ferro (endovenoso ou oral) ou a transfusão de unidades de glóbulos rubros (GR) ¹.

Definiu-se recidiva como sendo um novo episódio de melenas ou hematoquézias.

Análise Estatística

Para tratamento estatístico da base de dados, utilizou-se o programa “*Statistical Package for the Social Sciences*” (SPSS), versão 25.0. As variáveis foram analisadas recorrendo ao cálculo de percentagens e médias (e do respetivo desvio-padrão [DP]). Foram usados o teste de Qui-Quadrado e *t-student* para comparação de variáveis discretas e contínuas, respetivamente. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0.05$.

Resultados

A descrição da informação clínica e biológica básica dos 145 doentes pode ser encontrada na tabela I. A média da hemoglobina mínima dos doentes durante a investigação foi de 7.79 ± 2.22 g/dL (3.50 - 14.80); o tempo de internamento médio foi 14.2 ± 18.34 dias (0 - 137), sendo que 80.7% (117 doentes) foram internados para a realização da investigação, vigilância e tratamento; 69% (100 indivíduos) necessitaram de transfusão de GR, e em média foram transfundidas 3.81 ± 5.89 unidades de GR (0 – 43 unidades). Neste estudo, o tempo de internamento aumentava com a iniciação de terapêutica específica ($p = 0.002$), tendo-se verificado o mesmo quando a hemoglobina mínima tinha valores menores ($p = 0.008$) e em doentes que receberam um maior número de unidades de GR ($p < 0.001$). Não se verificou uma relação estatística entre o valor da hemoglobina mínima e a taxa de eficácia diagnóstica, ou entre a necessidade de realizar transfusão e a eficácia diagnóstica ($p = 0.07$).

Quanto ao *timing* de realização da cápsula endoscópica, 31 doentes realizaram o exame nas primeiras 72 horas de apresentação, 58 entre as 72 horas e os 14 dias e 56 após 14 dias da apresentação do quadro; 61.38% dos indivíduos realizaram o exame de VCE nos primeiros 14 dias após a apresentação. O *timing* para a realização da VCE não apresentou relação estatística com a hemoglobina mínima do doente.

Ocorreu retenção da cápsula em dois exames (1.38%); em nenhum destes doentes se realizou previamente tomografia computadorizada (TC); um deles tinha doença de Crohn diagnosticada anteriormente. Seis exames (4.14%) foram inconclusivos.

A realização de ECD's adicionais encontra-se listada na tabela II. Foram realizados ECD's adicionais em 57.9% dos doentes (84), com 11% (16 doentes) a realizar um segundo exame de VCE. Globalmente, a realização de novos exames não mostrou relação estatística significativa com a eficácia diagnóstica.

A taxa de eficácia diagnóstica do exame foi 64.1% no total, não se tendo verificado relação estatisticamente significativa entre o *timing* de realização da VCE e a taxa de eficácia do exame, conforme explanado na tabela III.

Verificou-se significância estatística entre o aumento da eficácia da VCE e a toma de hipocoagulante ($p = 0.022$), antiagregante ($p = 0.04$) e a idade do doente ($p < 0.001$), sendo a taxa de eficácia maior para indivíduos com mais de 60 anos de idade. Determinou-se também uma relação entre uma maior taxa de eficácia da VCE e a presença de cardiopatia valvular ($p < 0.001$), insuficiência cardíaca

congestiva (ICC) ($p = 0.019$) e arritmia cardíaca ($p = 0.036$); a mesma relação não foi estabelecida para as outras comorbidades estudadas, embora a associação com cardiopatia isquêmica ($p = 0.065$) possa ter algum interesse.

Foi encontrado sangue no lúmen em 31.7% dos casos (46 exames), sendo que a presença de sangue no lúmen intestinal não parece ter relação estatística com a eficácia diagnóstica da VCE. A cápsula atingiu o cego em 73.8% dos exames (107). Na tabela IV encontram-se indicados os achados das cápsulas que foram positivas. Determinou-se uma relação entre a idade do doente ser superior a 60 anos e o aparecimento de angiodisplasias como lesões causadoras do quadro ($p = 0.001$), mas não em relação a qualquer outra lesão. Não foi encontrada relação estatística entre o sexo do doente e a taxa de eficácia diagnóstica ou a taxa de recidiva.

Verificou-se significância estatística entre um doente ser portador de estenose aórtica e ter como lesão hemorrágica uma angiodisplasia ($p < 0.001$). Observou-se uma relação estatística entre o consumo de AINE's e o aumento da prevalência de enteropatia ulcerativa como origem hemorrágica ($p = 0.05$); por outro lado, o consumo de AINE's não parece ter relação com a eficácia diagnóstica.

A aplicação da classificação de *Saurin* permitiu classificar 14 indivíduos como tendo lesões do tipo P1 e 79 indivíduos como tendo lesões do tipo P2. Não foi detetada uma relação estatística significativa entre a classificação de *Saurin* e a taxa de recidiva ($p = 0.16$).

Foi realizada terapêutica específica em 55.2% dos indivíduos (80 doentes), sendo que 53 doentes (36.6%) realizaram um ajuste da sua terapêutica prévia, 14 doentes (9.7%) foram sujeitos a tratamento com árgon-plasma, 12 doentes (8.3%) foram sujeitos a tratamento cirúrgico, 16 doentes (11%) realizaram tratamento com octreótido, 4 doentes (2.76%) foram sujeitos a terapia hormonal e em 2 doentes (1.38%) foi utilizada talidomida. Quanto a terapêutica não específica, 66 doentes (45.5%) foram medicados com ferro oral e 47 doentes (32.4%) foram medicados com ferro endovenoso.

O *follow-up* teve uma duração média de 23 ± 26.6 meses (0-123 meses), sendo que 68.3% dos doentes teve um período de follow-up igual ou inferior a 24 meses. Durante o follow-up, 81.4% dos doentes não necessitaram de novas transfusões de GR. Verificou-se recidiva hemorrágica em 44 doentes (30.3%). A realização de terapêutica específica apresentou relação estatisticamente significativa com uma menor taxa de recidiva ($p = 0.038$). A probabilidade de recidiva é maior para

doentes seguidos durante mais de 24 meses ($p < 0.001$). Não parece haver relação estatística significativa entre a taxa de recidiva e a eficácia diagnóstica do exame ou as comorbilidades do doente. A presença de angiodisplasias não apresentou relação estatística com a taxa de recidiva.

Durante o *follow-up*, faleceram 30 doentes: seis por causa desconhecida, quatro por causas atribuíveis à hemorragia digestiva (três por isquemia entérica e um por lesão renal aguda pré-renal) e 20 por motivos não-relacionados com a hemorragia (sete por sépsis, dois por descompensação de insuficiência renal crónica, dois por pneumonia, dois por falência respiratória, dois por acidente vascular cerebral, um por endocardite, um por tromboembolismo pulmonar, um por linfoma, um por encefalopatia alcoólica e um por síndrome de resposta inflamatória sistémica de origem indeterminada).

Discussão

O presente estudo retrospectivo corresponde à análise de uma série de casos de HDOA e a sua abordagem num centro terciário, e pretende avaliar o impacto da VCE nestas situações. A exclusão dos casos de hemorragia digestiva obscura oculta pretende sobretudo avaliar apenas as causas com origem garantidamente gastrointestinal, e perceber qual o impacto de considerar apenas as hemorragias abertas; uma das limitações para a análise dos resultados obtidos consiste na reduzida bibliografia existente para apenas hemorragias abertas ^{3,4,15,16}, visto que a maioria dos estudos aborda as hemorragias abertas e obscuras em conjunto.

A taxa de eficácia diagnóstica global foi de 64.1%, não havendo diferença entre os vários *timings* para realização do exame. Este valor encontra-se em linha com os números do ACG (38% - 83%) ² e da *European Society of Gastroenterology* (ESGE) (61.7% - 70%) ¹¹; no entanto, as *guidelines* da ESGE também indicam que a eficácia diagnóstica aumenta nos casos de hemorragia recente, e que a realização de cápsula nas primeiras 72 horas é significativamente mais eficiente, baixando muito a eficácia diagnóstica ao fim de 14 dias ^{3,9,15-18}, algo que não se verificou no presente estudo; além disso, deve-se ter em conta que ambas as diretrizes consideram ambos os tipos de hemorragias digestivas obscuras. Um estudo realizado por Katsinelos et al refere uma eficácia diagnóstica da VCE de 87.5% nos primeiros 10 dias, caindo para 11.1% após esse período, não sendo estes valores confirmados por qualquer outro estudo ¹⁹. O facto de uma HDO se manifestar como melena ou hematoquézias é considerado um fator preditivo de deteção na VCE ^{12,20}.

Os estudos realizados por Katsinelos et al, Esaki et al e Lecleire et al, que tiveram como alvo de estudo as HDOA's, com taxas de eficácia diagnóstica da VCE entre 52.67% - 67% ^{3,4,15}, e um estudo realizado por Pennazio et al indica que a eficácia diagnóstica pode variar entre 12.9% para uma hemorragia obscura aberta prévia e 92.3% para uma hemorragia aberta ativa ¹⁶, sendo que no presente estudo não se fez essa distinção. Globalmente, as taxas de eficácia verificadas neste estudo não diferem das existentes na literatura, embora fosse de esperar uma taxa de eficácia superior nas VCE's realizadas nas primeiras 72 horas.

A eficácia diagnóstica pode ser afetada por várias características biológicas do doente e terapêuticas farmacológicas que predisponham a hemorragias. A idade superior a 60 anos aumenta significativamente a positividade do exame, resultado suportado pela bibliografia consultada ^{2,9,10}, sendo que alguns estudos defendem apenas a idade acima dos 65 anos como sendo significativa ^{3,8}. Esta relação não pode ser analisada de forma isolada em relação às restantes, pois indivíduos com maior idade têm maior prevalência de comorbilidades e de consumo medicamentoso.

De facto, foi determinada uma relação estatisticamente significativa entre o consumo de hipocoagulantes e antiagregantes e uma maior taxa de eficácia diagnóstica; este resultado era esperado, tendo em conta que estes fármacos exacerbam a exuberância do quadro clínico e da lesão etiológica, tornando-a mais detetável; não foi possível perceber se o consumo de novos anticoagulantes orais terá o mesmo efeito ²¹, pois nenhum dos doentes consumia estes fármacos, embora haja estudos que defendam que aumentam o risco hemorrágico GI ¹⁰. Não se confirmou uma relação entre o consumo de AINE's e o aumento da eficácia diagnóstica; embora se tenha verificado uma relação significativa entre o consumo de AINE's e o aparecimento de enteropatia ulcerosa, não se conseguiu determinar se a taxa global de diagnóstico é afetada por esta relação.

As comorbilidades dos doentes, além de estarem relacionadas com a medicação consumida, também podem causar e/ou agravar o quadro hemorrágico destes doentes. Neste estudo, estabeleceu-se uma relação estatisticamente significativa entre taxa de eficácia diagnóstica superior e a presença de cardiopatia valvular, ICC e arritmia cardíaca. A relação entre taxa de eficácia diagnóstica e cardiopatia valvular neste estudo é influenciada pela elevada prevalência da estenose aórtica, sendo esta valvulopatia muito relacionada com hemorragias por angiodisplasias ², a denominada síndrome de *Heyde*, que consiste numa doença de *von Willebrand* adquirida devido à destruição do fator de *von Willebrand* por forças de cisalhamento a nível da aorta ascendente e da crosse da aorta ²². A relação entre taxa de eficácia diagnóstica e ICC, já verificada noutros estudos ^{2,9}, ainda não é totalmente percebida, embora exista, podendo estar associada ao aumento da pressão hidrostática na circulação a montante do coração, contribuindo para o aumento da pressão na lesão etiológica, tornando o quadro mais exuberante; por outro lado, os doentes com ICC apresentam normalmente outras comorbilidades que se podem associar a um aumento do risco hemorrágico. A relação entre arritmias e taxa de eficácia diagnóstica está influenciada pois a hipocoagulação é uma terapêutica muito utilizada na prevenção das complicações tromboembólicas das arritmias, tendo como consequência o aumento de complicações hemorrágicas, e o aumento na sua taxa de deteção ^{3,9,10}.

Apesar de não se ter estabelecido definitivamente relação com outras comorbilidades, estas podem ser suspeitadas, embora sem significância estatística, já tendo sido provadas noutros estudos, nomeadamente a presença de cirrose hepática ^{8,9} (um estado pró-hemorrágico), insuficiência renal crónica ^{2,8} (devido à disfunção plaquetária associada à síndrome urémica) e distúrbios hematológicos ²³ (devido à maior propensão hemorrágica por distúrbios hemorrágicos, medulares e/ou vasculares). Não existe consenso global quanto a várias comorbilidades que possam constituir

fator de risco e aumentar a acuidade diagnóstica da VCE, pelo que mais estudos deverão ser realizados com esse intuito.

A necessidade transfusional não se relacionou de forma significativa com um aumento da taxa de eficácia diagnóstica da VCE, o que foi verificado noutros estudos ^{6,12}. De forma semelhante, um valor de hemoglobina mínima mais baixo não mostrou relação com a taxa de eficácia diagnóstica; uma queda maior do valor de hemoglobina pode indicar um quadro hemorrágico mais agressivo e exuberante e, por isso, uma maior detetabilidade da lesão ^{1,2,6,8}, o que não se verificou neste estudo, faltando, para isso, a avaliação da variação de hemoglobina em relação ao valor basal.

Por fim, isoladamente, o sexo não apresentou relação estatisticamente significativa com a eficácia diagnóstica da VCE, ao contrário do defendido por alguns estudos já realizados, em que se verifica que o sexo masculino é um fator de risco e aumenta a eficácia da VCE ^{2,9,12}.

Quanto às lesões detetadas, aparecem numa frequência semelhante à apresentada nas diretrizes quer europeias quer americanas, com um predomínio claro de angiodisplasias e úlceras/erosões como lesões causadoras do quadro hemorrágico ^{2,10,11}, existindo associação com hábitos farmacológicos e comorbilidades dos doentes. Não se verificou nenhuma relação entre a presença de angiodisplasias e a recidiva, o que surpreende, visto que estas lesões apresentam uma maior taxa de recidiva em relação às restantes, podendo atingir 64% aos 24 meses ^{2,10}.

A taxa de retenção (1.38%) é semelhante às apresentadas pelo ACG e pela ESGE (1.5% e 1.2-1.4% respetivamente) ^{2,11}. Os dois casos de retenção da cápsula verificados surgiram em doentes que não realizaram TC prévia, sendo que um deles apresentava uma doença de Crohn tipo estenosante e o outro não tinha comorbilidades prévias, sendo diagnosticado com um tumor do estroma GI, que terá causado a retenção. Embora as diretrizes existentes não apoiem a realização de TC prévia em todos os doentes que vão ser submetidos à VCE, tal situação deveria ser considerada, pelo risco potencial de obstrução do lúmen ¹⁸.

Neste estudo, a VCE atingiu o cego em 73.8% dos casos, contrastando com a bibliografia consultada, que indica taxas de atingimento do cego entre 75% - 93% ^{4,7,12,15}, podendo este facto ser explicado por uma série de fatores, apesar de não ser uma diferença muito considerável. Devemos ter em conta que 80.7% dos doentes foram internados antes da realização do estudo, e 64.1% tinha 60 ou mais anos de idade. A menor mobilidade dos doentes no contexto de uma enfermaria juntamente com a presença de comorbilidades decorrentes de uma idade mais avançada são fatores que

afetam negativamente a motilidade GI, diminuindo a velocidade de progressão da cápsula ²⁴. Estes dados devem fazer refletir sobre a indicação formal de administração de agente procinético neste grupo de doentes. Embora a bibliografia consultada não apresente a quantidade de doentes que estavam internados, é possível que, visto que a maioria deles incide também sobre hemorragias digestivas ocultas, exista uma grande taxa de exames realizadas em contexto ambulatorio, visto não haver necessidade de internamento dos doentes; no entanto, na ausência da informação referida, é difícil estabelecer uma comparação.

A utilização de meios complementares de diagnóstico adicionais não parece ter tido influência no tratamento dos doentes, taxas de recidiva, duração do internamento ou realização de terapêutica específica; nalguns casos, a utilização de novos meios complementares de diagnóstico apenas surgiu após positividade da cápsula, como a enteroscopia per-operatória no caso de tumores; noutras situações, apenas se empregava novos estudos caso a VCE fosse negativa, como as angiografias ou a cintigrafia de GR ou divertículo de *Meckel*. A enteroscopia por balão, que pode ser um complemento útil para a VCE nalguns casos devido à sua capacidade terapêutica ¹¹, foi realizada em 20% dos doentes; o presente estudo não teve como objetivo a avaliação destes doentes em específico, comparando a VCE à enteroscopia por balão, sendo que esta comparação já foi estabelecida noutros estudos ^{9,11}.

A taxa de recidiva verificada neste estudo (30.3%) não difere significativamente das indicadas na bibliografia analisada (10.91% - 50%) ^{1,2,4,6,7,11,12,15,17,23,25}. Neste estudo não se verificou relação entre a eficácia diagnóstica da VCE e as taxas de recidiva, sendo este um tema pouco consensual na bibliografia consultada. As diretrizes da ESGE defendem que a recidiva varia entre 5.6% no caso de um exame negativo e 48.4% num exame positivo, dados suportados pelos artigos de *Katsinelos et al*, *Cañas-Ventura et al*, *Tziatzios et al*, *Kim et al*, *Min et al* e *Ribeiro et al* ^{1,3,6,7,11,12,17}. Por outro lado, os estudos de *Esaki et al*, *Santhakumar et al* e *Lecleire et al* refletem o oposto, afirmando que as taxas de recidiva aumentam se a VCE tiver um resultado negativo ^{4,15,23}. Por fim, *Van de Bruaene et al*, *Pasha et al* e as diretrizes do ACG afirmam que as taxas de recidiva eram independentes da eficácia diagnóstica do exame ^{2,9,14}. Se, por um lado, um exame negativo pode indicar que a lesão responsável não foi detetada, sujeitando o indivíduo a recidiva futura, também se coloca a hipótese de que a lesão terá sido de pouca relevância clínica e terá resolvido espontaneamente, sem necessidade de tratamento dirigido ²⁶. Sabemos também que diferentes lesões terão diferentes potenciais hemorrágicos, afetando as taxas de recidiva: as angiodisplasias, as lesões mais comuns em indivíduos acima dos 60 anos, tem uma recidiva de até 64% aos dois anos ¹⁰, sendo que neste estudo essa percentagem se fixou nos 31.37%. No entanto, em indivíduos de maior idade, devemos

ter em conta o surgimento de fatores confundidores, nomeadamente a presença de comorbilidades e a toma de medicação. Embora não se tenha verificado neste estudo, defende-se noutros trabalhos que os fatores de risco para recidiva hemorrágica incluem patologia cardíaca ⁹, uso de dispositivos cardíacos, insuficiência renal crónica ² e consumo de AINE's e/ou antiagregantes ¹⁰. Futuros estudos devem ser desenvolvidos no sentido de esclarecer mais definitivamente o papel destes fatores na fisiopatologia das recidivas hemorrágicas.

O aumento da taxa de recidiva para um maior tempo de follow-up, embora estabelecido, terá pouco significado clínico; quanto mais tempo um doente for observado, mais provável é que, eventualmente, tenha nova hemorragia, não sendo isto relacionado com a gravidade ou etiologia do quadro ^{7,12,17}. Certos autores verificaram, no entanto, que a taxa de recidiva é maior nos primeiros 24 meses, e que a partir desse ponto, se deve considerar investigação de novo, procurando uma nova explicação para o quadro ²⁵; um dos defeitos deste estudo consistiu em não se verificar o tempo médio de *follow-up* até à primeira recidiva, impedindo que se estabeleça uma comparação com outras investigações. Deste modo, não se pode definir um tempo ideal de follow-up, pois é difícil prever quando é que um doente pode ter recidiva hemorrágica; no entanto, alguns trabalhos defendem que, sendo a VCE negativa, deve-se apenas instituir terapia de suporte ⁷. A maior preocupação deve passar pela redução do risco hemorrágico *a priori*, com ajuste da medicação suscetível de aumentar o potencial hemorrágico, e controlo das comorbilidades do doente.

A utilização da classificação de *Saurin* não permitiu atingir qualquer significância estatística, mas tal pode ser porque apenas em 14 doentes foram encontradas apenas lesões classificadas como P1, podendo este número ser demasiado pequeno para aferir associações. Neste estudo, não parece haver relação estatística entre a classificação de *Saurin* e a taxa de recidiva. Embora a classificação de *Saurin* tenha sido criada com o objetivo de avaliar a necessidade de terapêutica mais agressiva e melhor controlo de doentes com maior potencial hemorrágico ¹³, a sua validade clínica ainda não é aceite globalmente, não tendo sido ainda aplicada num número suficiente de estudos.

Foi realizada terapêutica específica em 55.2% dos indivíduos, sendo que 36.6% realizaram um ajuste da sua medicação prévia; foi também detetada uma associação entre a realização de terapêutica dirigida e uma menor taxa de recidiva, associação essa defendida em achados de outros artigos ^{7,12,15,23}, reforçando que, após identificação de achados pela VCE, o empreendimento em terapia dirigida melhora a resolução dos doentes. Quanto ao número de doentes que realizaram

terapêutica específica após utilização da VCE (55.2%), é uma percentagem que se insere em linha com o apresentado por outros trabalhos, sendo realizada em 37.5% - 87% dos casos ^{1,3,4,7,15}.

Apesar de não diretamente relacionado com o objetivo deste estudo, percebeu-se também existir uma relação significativa entre a hemoglobina mínima medida nos doentes e uma maior necessidade de transfusões e de tempo de internamento. Embora esta relação pareça óbvia, não existe um ponto de corte definido consensual para o início de transfusões de GR, defendendo-se apenas uma abordagem mais agressiva para doentes com comorbilidades, para evitar descompensações, por exemplo cardíacas ¹⁰; o aparecimento de sinais e sintomas sugestivos de hipovolémia costumam ser os marcadores para o início de terapia transfusional. Fica por esclarecer se será necessário definir com mais exatidão um valor de hemoglobina a partir do qual devemos investir na terapia transfusional. O facto de a realização de terapêutica específica se relacionar com um maior tempo de internamento é uma associação com pouco significado, visto que a introdução de medidas mais dirigidas pode exigir, para serem postas em prática e monitorizada a resposta, um maior tempo de estadia do doente, não refletindo necessariamente uma maior agressividade do quadro.

Por fim, importa referir que 30 doentes (20.7%) faleceram durante o follow-up, embora apenas 4 tenham morrido de causas diretamente relacionáveis ao quadro hemorrágico. Esta taxa de mortalidade elevada pode ser devida ao restante contexto clínico dos doentes, nomeadamente a presença de comorbilidades decorrentes da idade mais avançada, ocorrendo um agravamento do seu estado de saúde geral após resolução do quadro hemorrágico.

Conclusão

Mais de 15 anos após a introdução da VCE na prática clínica, esta permanece como ferramenta essencial no estudo da hemorragia de origem no intestino delgado. No entanto, continua a haver pouco consenso relativamente a múltiplos aspetos do exame, nomeadamente os fatores modificadores de acuidade diagnóstica e o *timing* ideal para a realização do mesmo.

O presente estudo verificou uma taxa de acuidade diagnóstica de 64.1% e as causas mais comuns na nossa população como sendo angiodisplasias e úlceras/erosões, e permitiu perceber que a idade acima de 60 anos, a presença de patologia cardíaca e a farmacoterapia influenciadora da hemóstase são fatores importantes de deteção. Quanto ao *timing* ideal para a realização da VCE, permanece controverso; no entanto, podemos concluir que, no caso da HDOA, a taxa de eficácia diagnóstica permanecerá relativamente alta ao longo do tempo, permitindo que o estudo seja feito em ambulatório se tal for necessário e possível. Reafirma-se, também, a importância da iniciação de terapêutica específica na resolução do quadro e diminuição das recidivas, realçando ainda mais a importância da VCE

Por fim, deve-se realçar a importância da realização de futuros estudos dirigidos especificamente à HDOA; embora o mecanismo fisiopatológico subjacente seja semelhante entre a hemorragia aberta e a oculta, a objetivação de sangue nas fezes não só poderá transmitir maior certeza ao clínico da origem GI da hemorragia, mas também poderá traduzir quadros de maior gravidade, com instalação mais aguda e relacionados com fatores de risco diferentes. O reforço numa investigação futura poderá auxiliar na criação de diretrizes mais fiáveis, com maior uniformidade na abordagem destes casos.

Bibliografia

1. Cañas-Ventura, A. *et al.* Outcome in obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy. *World J. Gastrointest. Endosc.* **5**, 551–558 (2013).
2. Gerson *et al.* ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* **110**, 1265–87 (2015).
3. Katsinelos, P. *et al.* Factors predicting a positive capsule endoscopy in past overt obscure gastrointestinal bleeding: a multicenter retrospective study. *Hippokratia* **20**, 127–132 (2016).
4. Lecleire, S. *et al.* Yield and impact of emergency capsule enteroscopy in severe obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* **44**, 337–342 (2012).
5. ASGE Standards of Practice Committee *et al.* The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointest. Endosc.* **72**, 471–479 (2010).
6. Min, Y. W. & Chang, D. K. The Role of Capsule Endoscopy in Patients with Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Clin. Endosc.* **49**, 16–20 (2016).
7. Tziatzios, G., Gkolfakis, P., Dimitriadis, G. D. & Triantafyllou, K. Long-term effects of video capsule endoscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. *Ann. Transl. Med.* **5**, 196 (2017).
8. Shimada, S. *et al.* Clinical factors associated with positive capsule endoscopy findings in patients with obscure gastrointestinal bleeding: a single-center study. *Scand. J. Gastroenterol.* **52**, 1219–1223 (2017).
9. Pasha, S. F. & Leighton, J. A. Evidence-Based Guide on Capsule Endoscopy for Small Bowel Bleeding. *Gastroenterol. Hepatol.* **13**, 88–93 (2017).
10. Strate, L. L. & Gralnek, I. M. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* **111**, 459–474 (2016).
11. Pennazio, M. *et al.* Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* **47**, 352–376 (2015).
12. Ribeiro, I. *et al.* What is the long-term outcome of a negative capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding? *Rev. Espanola Enfermedades Dig. Organo Of. Soc. Espanola Patol. Dig.* **107**, 753–758 (2015).
13. Saurin, J.-C. *et al.* Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy* **35**, 576–584 (2003).
14. Van de Bruaene, C. *et al.* The predictive value of negative capsule endoscopy for the indication of Obscure Gastrointestinal Bleeding: no reassurance in the long term. *Acta Gastro-Enterol. Belg.* **79**, 405–413 (2016).
15. Esaki, M. *et al.* Factors associated with the clinical impact of capsule endoscopy in patients with overt obscure gastrointestinal bleeding. *Dig. Dis. Sci.* **55**, 2294–2301 (2010).

16. Pennazio, M. *et al.* Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* **126**, 643–653 (2004).
17. Kim, S. H. *et al.* Efficacy and implications of a 48-h cutoff for video capsule endoscopy application in overt obscure gastrointestinal bleeding. *Endosc. Int. Open* **3**, E334–338 (2015).
18. Ohmiya, N. *et al.* Obscure gastrointestinal bleeding: diagnosis and treatment. *Dig. Endosc. Off. J. Jpn. Gastroenterol. Endosc. Soc.* **27**, 285–294 (2015).
19. Katsinelos, P. *et al.* Diagnostic yield and clinical impact of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding during routine clinical practice: a single-center experience. *Med. Princ. Pract. Int. J. Kuwait Univ. Health Sci. Cent.* **20**, 60–65 (2011).
20. Carey, E. J. *et al.* A Single-Center Experience of 260 Consecutive Patients Undergoing Capsule Endoscopy for Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* **102**, 89–95 (2007).
21. Cheung, K.-S. & Leung, W. K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J. Gastroenterol.* **23**, 1954–1963 (2017).
22. Massyn, M. W. & Khan, S. A. Heyde syndrome: a common diagnosis in older patients with severe aortic stenosis. *Age Ageing* **38**, 267–270; discussion 251 (2009).
23. Santhakumar, C. & Liu, K. Evaluation and outcomes of patients with obscure gastrointestinal bleeding. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* **5**, 479–486 (2014).
24. Greenwood-Van Meerveld, B., Johnson, A. C. & Grundy, D. Gastrointestinal Physiology and Function. *Handb. Exp. Pharmacol.* **239**, 1–16 (2017).
25. Yung, D. E. *et al.* Clinical outcomes of negative small-bowel capsule endoscopy for small-bowel bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* **85**, 305–317.e2 (2017).
26. Riccioni, M. E. *et al.* Negative capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding reliable: recurrence of bleeding on long-term follow-up. *World J. Gastroenterol.* **19**, 4520–4525 (2013).

Tabelas

Tabela I. Informação clínica e biológica sumária dos doentes

	n (%)
Sexo	
Masculino	82 (56.6)
Feminino	63 (43.4)
Idade (13-97 anos)	
< 60 anos	52 (35.9)
≥ 60 anos	93 (64.1)
Comorbilidades	
Cardiopatía isquémica	35 (24.1)
Cardiopatía valvular	29 (20)
- Estenose aórtica	19 (13.1)
Arritmia	37 (25.5)
Insuficiência cardíaca congestiva	29 (20)
Insuficiência renal crónica	27 (18.6)
Cirrose hepática	15 (10.3)
Distúrbio hematológico	15 (10.3)
Medicação	
AINE's	19 (13.1)
Ácido acetilsalicílico	43 (29.7)
Clopidogrel	22 (15.2)
Ticlopidina	3 (2.1)
Hipocoagulante	32 (22.1)
Dupla antiagregação	15 (10.3)
Anti-agregação + Hipocoagulante	19 (13.1)

Tabela II. Exames complementares de diagnóstico adicionais

	n (%)
Fez exames complementares de diagnóstico adicionais	84 (57.9)
Tomografia computadorizada	60 (41.4)
Angiografia	5 (3.4)
Cintigrafia de glóbulos rubros	4 (2.8)
Cintigrafia do divertículo de Meckel	12 (8.3)
Enteroscopia de duplo balão	29 (20.0)
Enteroscopia per-operatória	7 (4.8)
Repetição de endoscopia digestiva alta	46 (31.7)
Repetição de endoscopia digestiva baixa	58 (40.0)
Repetição de VCE	16 (11.0)

Tabela III. Taxa de eficácia diagnóstica da VCE e *timing* de realização

	n (%)	Taxa de eficácia diagnóstica (%)	p
Timing da VCE			
≤ 72 horas	31 (21.38)	61.29	
72 horas – 14 dias	58 (40.0)	63.79	
> 14 dias	56 (38.62)	66.07	
Total	145	64.1	
- VCE ≤ 72 horas vs. VCE > 72 horas			0.709
- VCE ≤ 14 dias vs VCE > 14 dias			0.700

Tabela IV. Achados da videocápsula endoscópica

Lesão visualizada	n (%)
Angiodisplasia	51 (54.84)
Úlcera / Erosão	38 (40.86)
Tumores	
Tumores de estroma gastrointestinal	3 (3.23)
Pólipos suspeitos (não confirmados)	3 (3.23)
Tumores carcinoides	2 (2.16)
Linfoma não-Hodgkin de células B	1 (1.08)
Divertículo	4 (4.30)
Enterite rádica	3 (3.23)
Lesão de Dieulafoy	1 (1.08)